

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CANCRO GÁSTRICO HEREDITÁRIO DIFUSO

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Paulo Jorge Moura de Freitas Pereira

Orientador: Professor Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto
Categoria: Assistente Hospitalar de Gastrenterologia, CHP
Afiliação: Professor auxiliar convidado, ICBAS-UP

PORTO, 2014

Índice

Lista de abreviaturas	3
Resumo	4
Introdução	6
Carcinoma Gástrico e Agregação Familiar	8
Patologia Molecular do CGDH	10
Patogénese e Características Histopatológicas do CGDH	13
Aconselhamento e Testes Genéticos	14
Abordagem dos portadores da mutação	16
Bibliografia	19

Lista de Abreviaturas

CGDH – Cancro Gástrico Difuso Hereditário

IGCLC – International Gastric Cancer Linkage Consortium

CGDF – Cancro Gástrico Difuso Familiar

CGIF – Cancro Gástrico Intestinal Familiar

CGF – Cancro Gástrico Familiar

LOH – perda de heterozigotidade

SRCC – carcinoma de células em anel de sinete

Resumo

Introdução: o cancro gástrico é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, representando o 4º tipo mais comum de cancro a nível mundial. Em Portugal a incidência sofreu uma ligeira diminuição, sendo um país de risco intermédio para esta neoplasia.

Objectivos: neste trabalho de revisão bibliográfica definem-se as principais características biopatológicas do Cancro Gástrico Hereditário Difuso, procurando reunir a informação mais pertinente dos vários aspectos que compõem esta temática, nomeadamente a sua avaliação e abordagem diagnóstica e o papel da gastrectomia total profilática no seu tratamento.

Desenvolvimento: os adenocarcinomas gástricos dividem-se em duas categorias, de acordo com o seu perfil histopatológico, o tipo difuso e o tipo intestinal. O subtipo difuso de cancro gástrico, de pior prognóstico, apresenta uma incidência estável ou mesmo aumentada, em comparação com tipo intestinal. Ao cancro gástrico herdado do tipo difuso, dá-se o nome de Cancro Gástrico Hereditário Difuso, e define-se principalmente pela perda de expressão da E-caderina. A E-caderina, codificada pelo gene CDH1 é crucial para o desenvolvimento do cancro gástrico do tipo difuso, tendo também um importante papel na sua invasão e metastização.

Conclusão: uma melhor compreensão e definição do Cancro Gástrico Difuso Hereditário e os eventos moleculares que precedem o seu desenvolvimento é fundamental na prevenção, diagnóstico e tratamento para esta malignidade.

Palavras Chave: cancro gástrico, cancro gástrico hereditário difuso, E-caderina, gene CDH1, prevenção, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Introduction: Gastric cancer is a major public health problem worldwide, representing the 4th most common type of cancer. In Portugal the incidence has slightly decreased, being a country of intermediate risk for this cancer.

Objectives: this work defines the main biopathologic features of Hereditary Diffuse Gastric Cancer, seeking to gather the most relevant information of the various aspects that make up this theme, including their evaluation and diagnostic approach and the role of prophylactic total gastrectomy.

Development: gastric adenocarcinomas can be divided into two categories, according to their histologic profile, diffuse type and intestinal type. The subtype of diffuse gastric cancer, with the worst prognosis, shows a stable or even increased incidence compared with intestinal type. Inherited gastric cancer of the diffuse type, is named Hereditary Diffuse Gastric Cancer, and is defined mainly by the loss of expression of E-cadherin. The E-cadherin, encoded by the CDH1 gene is crucial for the development of gastric cancer of the diffuse type, it also have an important role in invasion and metastasis.

Conclusion: a better understanding and definition of Hereditary Diffuse Gastric Cancer and the molecular events that precede its development is crucial in the prevention, diagnosis and treatment of this malignancy.

Keywords: Gastric cancer, hereditary diffuse gastric cancer, E-cadherin, CDH1 gene, prevention, diagnosis, treatment.

Introdução

O cancro gástrico é um dos cancros mais frequentes em todo o mundo (Akhavan-Niaki H, Samadani AA, 2013), e apesar da sua taxa de incidência ter diminuído nos últimos 50 anos na maioria dos países ocidentais (González CA et al, 2013), continua a representar a 4^a neoplasia mais diagnosticada a nível mundial (Nguyen DK, Maggard-Gibbons M, 2013), constituindo a 2^a causa de morte por cancro (Hyland PL et al, 2013). Prevê-se ainda que em 2030 o cancro gástrico passe da 15^a para a 10^a posição de todas as causas de morte a nível mundial (Mathers CD, Loncar D et al, 2006).

A distribuição geográfica do cancro gástrico é muito variável (Hyland PL et al, 2013), apresentando taxas de incidência mais elevadas na Ásia Oriental, na Cordilheira dos Andes e no Leste Europeu e taxas mais baixas no Norte e Este de África, Europa do Norte e América do Norte (González CA et al, 2013).

Apesar das taxas de incidência e mortalidade terem diminuído globalmente, em Portugal apenas sofreram uma pequena redução. De facto, Portugal é um país de risco intermédio¹ para cancro gástrico, apresentando uma incidência de 30-40 casos por 100.000 habitantes em pessoas do sexo masculino e de 15-20 casos por 100.000 habitantes em pessoas do sexo feminino (Faria GR et al, 2013).

Esta variabilidade epidemiológica é consistente entre populações com diferentes prevalências de factores de risco ambientais, como hábitos alimentares e infecção por *Helicobacter pylori* associados também a uma susceptibilidade genética do hospedeiro. Um modelo multifactorial da carcinogénese gástrica é actualmente aceite (González CA et al, 2013; Hyland PL et al, 2013).

Segundo a classificação de Lauren (Laurén P, 1965), e as modificações introduzidas por Carneiro et al (Carneiro F et al, 1995), os adenocarcinomas gástricos dividem-se em 2 tipos histopatológicos: glandular ou intestinal e difuso ou de células isoladas, que apresentam diferentes perfis clínico-patológicos e muitas vezes ocorrem em contextos epidemiológicos distintos. O tipo intestinal é caracterizado pela formação de glândulas que exibem vários graus de diferenciação e a produção de mucina extracelular, sendo mais frequente em idosos e pessoas do sexo masculino; em contraste, o tipo difuso tende a ocorrer em indivíduos mais jovens, principalmente do sexo feminino, sendo

¹ GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed 19 December 2013.

composto por células pouco coesas e sem formação glandular. Este tipo de tumor geralmente contém células com mucina intracitoplasmática abundante, conhecidas como "células em anel de sinete" (Yakirevich E, Resnick MB, 2013). A incidência do carcinoma do tipo intestinal apresenta uma taxa de incidência progressivamente decrescente na maioria dos países, em contraste com os carcinomas difusos cuja incidência se apresenta estável, ou mesmo a aumentar (Henson DE et al, 2004).

Carcinoma Gástrico e Agregação Familiar

A maioria dos carcinomas gástricos são formas esporádicas, mas em aproximadamente 10% dos casos verifica-se agregação familiar e destes, apenas 1% a 3% são carcinomas hereditários. Os câncros gástricos herdados são mais comumente do tipo difuso e são geralmente referidos como Cancro Gástrico Difuso Hereditário (CGDH) (Fitzgerald RC et al, 2010).

A primeira evidência clara de uma susceptibilidade genética para CGDH foi a identificação por Guilford et al, em 1998, de três mutações germinativas inactivadoras no gene suppressor tumoral CDH1, localizado no cromossoma 16q22.1, que codifica a E-caderina, em três famílias Maori da Nova Zelândia (Guilford P et al, 1998). Posteriormente, foram identificadas novas alterações germinativas em famílias de diferentes etnias em todo o mundo (Kluijt I et al, 2012). Estes resultados conduziram à identificação de um novo síndrome de cancro hereditário designado como Cancro Gástrico Difuso Hereditário (CGDH).

Foram depois identificadas mutações CDH1 da linha germinativa em aproximadamente 25 a 50% de famílias afectadas que satisfazem os critérios clínicos de CGDH, tal como definido pelo International Linkage Consortium. Os dados publicados destas famílias sugerem que a penetrância das mutações do gene CDH1 é alta, com um risco estimado superior a 80%. (Fitzgerald RC et al, 2010). Com o objectivo de uniformizar os critérios de diagnóstico, foi formado em 1999 o International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) que definiu os critérios para classificar casos de cancro gástrico como familiares, e alguns destes como hereditários, com critérios mais exigentes (Caldas C et al, 1999; Oliveira C et al, 2002).

Adicionalmente, foi associada a presença da mutação CDH1 ao cancro lobular da mama, tendo-se mesmo proposto para consideração o nome “cancro gástrico difuso hereditário e lobular da mama” em vez de CGDH (Benusiglio PR et al, 2013).

Quando é possível determinar o padrão histológico do cancro gástrico aplicam-se os seguintes conceitos: cancro gástrico difuso familiar (CGDF), Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário (CGDH), carcinoma gástrico intestinal familiar (CGIF). Famílias que cumpram todos os critérios na sua totalidade, definidos pelo IGCLC, denominam-se famílias com CGDH:

- dois ou mais casos documentados de cancro gástrico difuso em familiares de 1º ou 2º

grau, tendo pelo menos um deles sido diagnosticado com idade inferior a 50 anos;

- três ou mais casos documentados de cancro gástrico difuso em familiares de 1º ou 2º grau, independentemente da idade (Caldas C et al, 1999; Oliveira C et al, 2002).

Os casos de famílias com agregação do cancro gástrico e pelo menos um caso de carcinoma difuso mas que não cumprem os critérios do IGCLC para CGDH, são classificados como portadores de cancro gástrico difuso familiar (Oliveira C et al, 2003). O conceito de carcinoma gástrico intestinal familiar aplica-se a famílias com agregação de cancro gástrico e um caso índice de CGIF. Nos casos de famílias com agregação de carcinoma gástrico em que a histologia dos tumores não é conhecida aplica-se o conceito de cancro gástrico familiar (CGF) (Oliveira C et al, 2004).

Verificou-se que em famílias que preenchem os critérios para CGDH do IGCLC que habitam em regiões de baixa incidência de cancro gástrico a frequência de alterações germinativas para o CDH1 era superior a 40% em famílias com CGDH e de 20% em indivíduos isolados com cancro gástrico difuso com idade inferior a 35 anos; nos países com incidência de cancro gástrico alta a moderada a frequência de mutações CDH1 não era superior a 20%, tanto em famílias com CGDH quer em casos isolados de indivíduos com idades inferiores a 35 anos. Provavelmente, isto está relacionado com um aumento do número de famílias, em países incidência moderada e alta, na qual a agregação familiar de cancro gástrico ocorre devido ao ambiente (estilo de vida, dieta), factores de risco e/ou baixa susceptibilidade de variações genéticas (Oliveira C et al, 2009)

Patologia Molecular do CGDH

A E-caderina é uma molécula de adesão celular com um papel muito importante em tecidos epiteliais. Está localizada nas superfícies basolaterais das células epiteliais nas regiões de contacto da célula, conhecidas como junções aderentes (Gumbiner BM, 1996).

O gene CDH1 codifica a E-caderina com um único domínio protéico transmembranar cuja extremidade N-terminal é extracelular e a C-terminal é intracelular (Wheelock MJ and Johnson KR, 2003). O domínio intracelular C-terminal estabelece interação com o citoesqueleto de actina através de complexos que envolvem as cateninas α , β , γ e p120^{ctn} na regulação das vias de sinalização intracelular, influenciando indirectamente a organização da actina do citoesqueleto (Polette M et al 2004 and Carneiro F et al 2008). O domínio N-terminal, extracelular, contém locais de ligação do cálcio, fulcrais na adesão célula-célula. As moléculas de E-caderina formam homodímeros na superfície da célula (dimerização lateral) e realizam a sua função através da ligação adesiva, de um modo antiparalelo, a moléculas de E-caderina sobre as células adjacentes (adesão homotípica), formando pontos de aderência, que podem evoluir para extensos multímeros de E-caderina (Boggon TJ, 2002).

A E-caderina tem um papel importante na transformação de células malignas, e, especialmente, no desenvolvimento e progressão do tumor. A perda de adesão celular e o aumento da motilidade são mecanismos responsáveis pela iniciação e progresso tumoral (Slaus NP, 2003). A disfunção ou inactivação da E-caderina é um dos principais contributos para a progressão tumoral, ocorrendo em mais de 70% de todos os carcinomas, incluindo o cancro gástrico (Pinho SS et al, 2012).

As funções de adesão da E-caderina dependem de interações com proteínas reguladoras da família das cateninas, nomeadamente β -cateninas (Tucker EL, Pignatelli M, 2000). As mutações e deleções da parte intracelular da E-caderina, que contém o local de ligação das β -cateninas, resultam na supressão da formação do complexo E-caderina-catenina, conduzindo à perda das propriedades de adesão celulares (Stappert J, Kemler R, 1994). Membros da família de microRNAs miR-200 têm sido implicados na regulação da expressão de E-caderina. Foi descoberto recentemente uma via que causa disfunção da E-caderina no cancro gástrico, via perda de miR-101. Verificou-se que o miR-101 encontra-se significativamente baixo em tumores gástricos, em comparação com mucosas gástricas normais e, pelo menos em 65% dos casos analisados, esta regulação negativa foi causada por deleções e/ou microdeleções nos loci genómicos de

miR-101. Além disso, cerca de 40% dos casos com baixo miR-101, exibem simultaneamente uma expressão aumentada de EZH2 (componente de um complexo de histonas, o PRC2) que, por sua vez, está associada com a perda/expressão aberrante de E-caderina (Paredes J et al, 2012). Também foi proposto que Smad3 pode regular a E-caderina por meio de regulação da transcrição de membros da família miR-200, o qual, por sua vez regula o repressor transcricional ZEB2 da E-caderina (Figueiredo C et al, 2013).

Assim, a supressão da expressão de E-caderina é considerada como um dos principais eventos moleculares responsáveis pela disfunção na adesão célula-célula e correlaciona-se com a perda da morfologia epitelial e com a aquisição do potencial metastático de células tumorais.

O tipo mais frequente de alterações germinativas CDH1 são pequenas mutações pontuais (frameshift). Em termos de impacto previsto, 80% destas mutações germinativas resultam numa proteína truncada ou até mesmo na ausência completa de expressão da proteína. Os 20% restantes de mutações CDH1 são do tipo missense (Paredes J et al, 2012).

Mutações da linha germinativa no gene da E-caderina CDH1 são a base genética do síndrome autossômico dominante CGDH, que está associado com o desenvolvimento de cancro gástrico difuso e carcinoma lobular da mama (Fitzgerald et al, 2010). As mutações da linha germinativa no gene CDH1 são responsáveis pelo HDGC em 30% a 40% dos casos (Corso G et al, 2011). Estas mutações germinativas são encontradas em todos os grupos étnicos. Os tipos mais comuns de mutação são pequenas inserções ou deleções (35% das mutações). Mutações missense ocorrem em 28% das famílias, mutações nonsense e splice site são observadas em 16% das famílias; deleções exônicas grandes são relativamente raras, com uma frequência de cerca de 5% (Vogelaar IP et al, 2012).

A inativação do gene CDH1, tanto no cancro gástrico esporádico como no CGDH, ocorre através de dois hits genéticos (Machado JC et al, 2001). O segundo CDH1 hit é necessário para iniciar o carcinoma gástrico difuso em portadores mutantes. A inativação de um segundo alelo ocorre na maioria dos casos de hereditariedade e cancro gástrico difuso esporádico epigeneticamente por hipermetilação do promotor CDH1 (Carneiro P et al, 2012). O resultado destas alterações genéticas é uma baixa ou ausente expressão da proteína E-caderina. A metilação do promotor conduz a uma baixa regulação, mas nem sempre ao silenciamento completo de CDH1 e, portanto, pode

explicar os resultados conflituosos que descrevem a expressão imuno-histoquímica da E-caderina no adenocarcinoma do tipo difuso (Becker KF et al, 1994). Como 60% a 70% dos doentes com CGDH são negativos para a mutação CDH1, a busca de outros genes envolvidos no CGDH é de grande importância. Os genes que codificam as cateninas, proteínas envolvidas no complexo de adesão juntamente com a E-caderina, seriam bons candidatos para pesquisa de mutações que estivessem na base do CGDH. Contudo, um estudo recente não demonstrou qualquer presença de mutações germinativas nos genes codificadores das cateninas, em famílias com mutações CDH1 negativas (Schuetz JM et al, 2012). Outros genes candidatos e considerados excluídos incluem: TP53, SMAD4, CASP10 (Oliveira et al, 2004), MET (Kim IJ et al, 2003), RUNX3, HPP1 (Keller G et al, 2004).

O gene CDH1, codificador da E-caderina, está já estabelecido como um gene supressor tumoral no cancro gástrico. A disfunção de E-caderina pode ocorrer através de diversos mecanismos, incluindo mutações no gene CDH1, silenciamento epigenético por hipermetilação do promotor, a perda de heterozigotidade (LOH), silenciamento transcricional por uma variedade de repressores da transcrição que têm como alvo o promotor CDH1, e microRNAs que regulam a expressão de E-caderina (Figueiredo C et al, 2013). Foi ainda demonstrado que a LOH é o evento mais frequente em metástases linfonodais de doentes CGDH e está presente em 60% de todas as metástases analisadas (Paredes J et al, 2012).

Foram ainda associados ao CGDH dois polimorfismos de CDH1, -160 (rs16260) e -347 (rs5030625), que afectam a actividade transcripcional do CDH1, no entanto esta associação com a doença permanece controversa (Oliveira C et al, 2013).

Patogénese e Características Histopatológicas do CGDH

Pensa-se que as mutações no gene CDH1 possam interferir na adesão célula-célula mediada pela E-caderina, o que causa uma perturbação da organização espacial correcta das células, a qual pode interferir com os processos que regulam a divisão celular, tais como a orientação do fuso mitótico. Isto pode resultar no deslocamento de células com capacidade de auto-renovação na lâmina própria e levar à formação de carcinomas de células em anel de sinete, dando origem a um T1a SRCC, definido como foco de carcinoma de células em anel de sinete, limitado à mucosa, mas com invasão da lâmina própria (Humar B and Guilford P, 2009).

O modelo histológico do desenvolvimento do CGDH proposto por Carneiro et al baseia-se em duas lesões precursoras: carcinoma *in situ* de células em anel de sinete (Tis) na membrana basal e um padrão de disseminação pagetóide de células em anel de sinete abaixo do epitélio glandular preservado. A isto segue-se um aumento da disseminação pagetóide das células em anel de sinete e eventualmente carcinoma invasivo (Carneiro F et al, 2004).

A discrepância entre os numerosos carcinomas T1a e, na maioria das vezes, a ausência de lesões carcinoma *in situ* (Tis), indica que a invasão geralmente ocorre sem carcinoma *in situ* morfológicamente detectável. As alterações encontradas na mucosa gástrica de espécimens submetidas a gastrectomia profilática consistem em hiperplasia glandular, acolchoamento de epitélio superficial, vacuolização do epitélio de superfície e leve gastrite linfocítica crónica sem infecção pelo *H. pylori* ou metaplasia intestinal (Carneiro F et al, 2004; Fitzgerald RC et al, 2010).

O CGDH avançado apresenta-se como um carcinoma difuso pouco diferenciado por vezes com algumas células em anel de sinete (*linitis plastica*), mas também com subtipos indiferenciadas ou mistos e observando-se por vezes desdiferenciação tubular ou mucinosa (Vogelaar IP et al, 2012).

Aconselhamento e Testes Genéticos

O aconselhamento genético é um componente essencial na avaliação do CGDH. A avaliação genética deve incluir uma cuidadosa análise do pedigree de três gerações da mesma família, confirmação histopatológica de cancro gástrico difuso ou de lesões precursoras, discussão sobre o risco de desenvolver cancro gástrico difuso e cancro lobular da mama ao longo da vida, e taxas de detecção de mutação CDH1 actuais (25-50%) (Fitzgerald RC et al, 2010).

É necessário o consentimento informado para testes genéticos. O processo de aconselhamento deve incluir não só uma avaliação formal da genética, mas também de uma equipe multidisciplinar, que inclui a cirurgia, gastroenterologia, patologia e nutrição (Fitzgerald RC et al, 2010).

Nas famílias em que se aplicam os critérios clínicos do IGCLC, a taxa de detecção de mutações CDH1 é de cerca de 25 a 50% (Vogelaar IP et al, 2012). Um estudo mais recente demonstrou que as taxas de detecção foram de 22,2% em países com alta incidência de cancro gástrico e de 52,6% em países com baixas taxas de incidência (Oliveira C et al, 2009). Isto fez com que em 2010 o IGCLC reformulasse os critérios para realização de testes genéticos, passando estes a estar aconselhados nos seguintes casos (Vogelaar IP et al, 2012):

- um caso de cancro gástrico difuso abaixo dos 40 anos, ou
- 2 casos de cancro gástrico numa família, com confirmação de cancro gástrico difuso abaixo dos 50 anos, ou
- 3 casos confirmados de cancro gástrico difuso em familiar de primeiro ou segundo grau independente da idade, ou
- história pessoal ou familiar de gástrico difuso ou cancro lobular da mama, com um diagnóstico abaixo de 50 anos de idade.

É também importante reforçar que a não identificação de uma mutação germinativa no gene CDH1 numa família com CGDH, não exclui a presença de um factor hereditário. A doença, nas famílias CGDH aparentemente CDH1 negativas, é provavelmente causada por mutações germinativas ainda por identificar, quer no próprio gene CDH1 ou em genes alternativos (Oliveira C et al, 2009).

Os testes genéticos devem ser iniciados no probando afectado. A mais jovem idade recomendada para a qual a oferecer testes para parentes em risco não está bem estabelecida. São raros os casos de cancro gástrico difuso clinicamente detectável antes dos 18 anos, e calcula-se que risco global de desenvolver cancro gástrico difuso antes dos 20 anos é muito baixo. Segundo o IGCLC os testes genéticos devem começar na idade de consentimento (16-18 anos), no entanto, devem ter-se em conta factores individuais, nomeadamente psicológicos e história e risco familiar, já que poderão condicionar a idade para a realização dos testes genéticos (Blair V et al, 2006 and Fitzgerald RC et al, 2010). De acordo com o IGCLC o teste genético de indivíduos em situação de risco com idade inferior a 16 anos pode ser considerado se a idade de início de cancro gástrico na família é precoce (Fitzgerald RC et al, 2010).

Abordagem dos portadores da mutação

De acordo com as recomendações do IGCLC, aos portadores assintomáticos da mutação no gene CDH1, deve ser oferecido vigilância endoscópica (duas vezes por ano) e/ou gastrectomia profilática (Oliveira C et al, 2009).

Vigilância Endoscópica

Importa, em primeiro lugar, esclarecer que os indivíduos que não apresentam mutação CDH1 são submetidos a rastreio endoscópico, enquanto que indivíduos com mutação positiva são submetidos a vigilância endoscópica (Fitzgerald RC et al, 2010).

A detecção precoce com visualização endoscópica directa é extremamente difícil. Os infiltrados neoplásicos são pequenos e multifocais, tornando-os difíceis de identificar com biópsias aleatórias (Barber M et al, 2008). Uma amostragem endoscópica múltipla aumenta a probabilidade de detecção, mas é, no entanto, incapaz de detectar doença em estágio inicial. Num estudo realizado a 23 doentes positivos para a mutação CDH1 e submetidos a gastrectomia profilática, 22 apresentaram focos microscópicos e multifocais de adenocarcinoma de células em anel de sinete. No entanto, nestes 22 doentes, apenas foram identificadas lesões por avaliação endoscópica em pré-operatório (que consistia em pelo menos 15 biópsias aleatórias da mucosa) em dois doentes (Hebbard PC et al, 2009).

Apesar dessas limitações, há uma necessidade de vigilância endoscópica anual para portadores da mutação que recusam cirurgia profilática, que são mais novos do que a idade em que se recomenda a cirurgia profilática (aproximadamente 20 anos de idade) e antes da cirurgia profilática em portadores de mutação recentemente diagnosticados (Guilford P et al, 2010).

Para indivíduos com mutações de significado indeterminado (mutações *missense* por exemplo), ou naqueles em que nenhuma mutação é identificada no caso índice, a endoscopia também tem um papel útil para orientação de decisão clínica. Caso sejam detectadas lesões malignas por endoscopia os doentes serão reencaminhados para gastrectomia. No entanto, todos os doentes devem ser avisados de que, tendo em conta a natureza focal destas lesões endoscopicamente invisíveis é bastante possível que elas não sejam detectadas em biópsias aleatórias (Guilford P et al, 2010). Há assim

necessidade de recorrer a biópsias múltiplas para maximizar a probabilidade do diagnosticar de lesões (Barber ME et al, 2008).

A endoscopia deve ser efectuada utilizando um endoscópio de alta definição de luz branca, deve permitir uma inspecção cuidadosa da mucosa, e devem ser efectuadas múltiplas biópsias. Recomenda-se que qualquer lesão visível por via endoscópica deve ser biopsada e, adicionalmente, devem ser feitas 6 biópsias aleatórias direccionadas a cada uma das zonas anatómicas do estômago: antro, zona de transição, corpo, fundo, cárdia. No total, um mínimo de 30 biópsias são recomendadas. O uso de mucolíticos como a acetilcisteína podem ser úteis para obter uma melhor visualização (Fitzgerald RC et al, 2010).

Outras técnicas, tais como cromoendoscopia, endoscopia de imagem trimodal, endomicroscopia confocal e técnicas de imagem molecular, actualmente não são recomendados, precisando de mais estudos para confirmar a sua eficácia (Fitzgerald RC et al, 2010).

Gastrectomia Total Profiláctica

Como a vigilância endoscópica é ineficaz na identificação precoce do CGDH, a gastrectomia total profiláctica é actualmente aconselhada, sendo mesmo a única opção que elimina o risco de desenvolver cancro gástrico em portadores da mutação CDH1 (Norton JA et al, 2007). Nos indivíduos assintomáticos com mutação CDH1 submetidos a gastrectomia total, verificou-se que os estômagos removidos geralmente contêm pequenos focos de cancro gástrico difuso em estágio inicial, tornando esta cirurgia não profiláctica, mas sim curativa (Cisco RM et al, 2008). O facto de muitos indivíduos apresentarem cancro no estágio T1 N0 após gastrectomia profiláctica sugere ainda que há um período de latência no qual o adenocarcinoma de células em anel de sinete não progride devido ao seu baixo índice de proliferação (Barber M et al, 2008).

A altura ideal para submeter um indivíduo com mutação CDH1 a uma gastrectomia ainda não é conhecido. Espécimes portadoras da mutação e que foram gastrectomizadas revelaram múltiplas lesões de células em anel de sinete com baixos índices de proliferação. Algumas dessas lesões podem progredir para carcinoma invasivo para além da muscular da mucosa, desconhecendo-se o motivo pelo qual algumas lesões evoluem para carcinoma invasivo e outras não (Barber ME et al, 2008).

Apesar de a idade média de aparecimento de cancro gástrico difuso documentada na literatura ser aproximadamente aos 38 anos, existem certas famílias onde a média de idade de início é muito mais precoce. Blair et al aconselham os portadores da mutação com biópsias gástricas normais a considerar gastrectomia a partir dos 20 anos de idade (Blair V et al, 2006). Já Cisco RM et al, recomendam a gastrectomia total em portadores da mutação CDH1, em média 5 anos mais cedo, do que o mais novo membro da família que desenvolveu cancro gástrico. As pessoas que optam por não se submeter a gastrectomia profilática devem ser seguidos com endoscopia de 6 em 6 meses, e as mulheres portadoras da mutação devem ainda ser submetidos a uma vigilância regular com estudos de ressonância magnética da mama (Cisco RM et al, 2008).

A gastrectomia total realizada é uma reconstrução Roux em Y, assegurando que a anastomose jejuno-jejunal dista de, pelo menos, 50 cm da anastomose esófago-gástrica para reduzir o risco de refluxo biliar. Não há necessidade de esvaziamento linfático no cenário profilático já que o adenocarcinoma da mucosa sem invasão da submucosa tem um risco muito baixo de apresentar metástases linfonodais (Fitzgerald RC et al, 2010).

Apesar de a gastrectomia profilática poder melhorar a qualidade de vida, há uma série de complicações que daí decorrem tal como síndrome de Dumping intolerância à lactose, má absorção de gorduras. Em consequência da deficiência de vitamina B12 os doentes necessitam de injeção intramuscular desta vitamina e ainda de uma estreita vigilância para anemia e deficiência de oligoelementos. Para a maioria dos doentes, as consequências negativas da cirurgia melhoraram lentamente ao longo do primeiro ano (Fitzgerald RC et al, 2010).

Bibliografia

Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular Insight in Gastric Cancer Induction: An Overview of Cancer Stemness Genes. *Cell Biochem Biophys*. 2013 Sep 28.

Barber M, Murrell A, Ito Y, Maia AT, Hyland S, Oliveira C, Save V, Carneiro F, Paterson AL, Grehan N, Dwerryhouse S, Lao-Sirieix P, Caldas C, Fitzgerald RC. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol*. 2008;216(3):295.

Barber ME, Save V, Carneiro F, Dwerryhouse S, Lao-Sirieix P, Hardwick RH, Caldas C, Fitzgerald RC. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008;216:286–94.

Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845–52.

Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, De Pauw A, Buecher B, Noguès C, Fourme E, Colas C, Coulet F, Warcoin M, Grandjouan S, Sezeur A, Laurent-Puig P, Molière D, Tlemsani C, Di Maria M, Byrde V, Delalogue S, Blayau M, Caron O. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet*. 2013 Jul;50(7):486-9.

Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, Harawira P, McLeod M, Parry S, Charlton A, Findlay M, Cox B, Humar B, More H, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:262-275.

Boggon TJ, Murray J, Chappuis-Flament S, Wong E, Gumbiner BM, Shapiro L. C-cadherin ectodomain structure and implications for cell adhesion mechanisms. *Science*. 2002; 296: 1308-1313.

Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KG, Richards FM, Maher ER, Gayther SA, Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BA, Jackson CE. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873e80.

Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simões M. New elements for an updated classification of

the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract* 1995;191: 571-584

Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, Caldas C, Sobrinho-Simoes M: Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004, 203:681–687.

Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2008 Jan;61(1):25-30.

Carneiro P, Fernandes MS, Figueiredo J, et al. E-cadherin dysfunction in gastric cancer-cellular consequences, clinical applications and open questions. *FEBS Lett* 2012;586:2981–9.

Cisco RM, Ford JM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1850.

Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, et al. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:631–9.

Faria GR, Pinto-de-Sousa J, Preto JR, Sousa HS, Barbosa JA, Costa-Maia J. Three decades of clinical-pathological trends in gastric cancer: prospective data from a Portuguese hospital. *Int J Surg*. 2013;11(6):472-6.

Figueiredo C, Garcia-Gonzalez MA, Machado JC. Molecular pathogenesis of gastric cancer. *Helicobacter*. 2013 Sep;18 Suppl 1:28-33. doi: 10.1111/hel.12083.

Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragunath K, Van Krieken JH, Dwerryhouse S, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436–44.

González CA, Sala N, Rokkas T. Gastric cancer: epidemiologic aspects. *Helicobacter*. 2013 Sep;18 Suppl 1:34-8.

Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402–5.

Guilford P, Humbar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* (2010) 13: 1–10.

Gumbiner BM. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*. 1996; 84: 345-357.

Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, Kwan A, Boone D, Bursey F, Green J, Fernandez B, Fontaine D, Wirtzfeld DA. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1890.

Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:765–70.

Humar B, Guilford P: Hereditary diffuse gastric cancer: a manifestation of lost cell polarity. *Cancer Sci* 2009, 100:1151–1157.

Hyland PL, Lin SW, Hu N, Zhang H, Wang L, Su H, Wang C, Ding T, Tang ZZ, Fan JH, Qiao YL, Xiong X, Wheeler W, Giffen C, Yu K, Yuenger J, Burdett L, Wang Z, Chanock SJ, Tucker MA, Dawsey SM, Freedman ND, Goldstein AM, Abnet CC, Taylor PR. Genetic variants in fas signaling pathway genes and risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2013 Aug 7.

Keller G, Vogelsang H, Becker I, Plaschke S, Ott K, Suriano G, Mateus AR, Seruca R, Biedermann K, Huntsman D, Döring C, Holinski-Feder E, Neutzling A, Siewert JR, Höfler H. Germline mutations of the E-cadherin(CDH1) and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. *J Med Genet*. 2004;41(6):e89.

Kim IJ, Park JH, Kang HC, Shin Y, Lim SB, Ku JL, Yang HK, Lee KU, Park JG. A novel germline mutation in the MET extracellular domain in a Korean patient with the diffuse type of familial gastric cancer. *J Med Genet*. 2003;40:e97.

Kluijt I, Siemerink EJ, Ausems MG, van Os TA, de Jong D, Simões-Correia J, van Krieken JH, Ligtenberg MJ, Figueiredo J, van Riel E, Sijmons RH, Plukker JT, van Hillegersberg R, Dekker E, Oliveira C, Cats A, Hoogerbrugge N; Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer*. 2012 Jul 15;131(2):367-76.

Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.

Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Berx G, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. E-cadheringene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene* 20:1525–1528, 2001.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.

Nguyen DK, Maggard-Gibbons M. Age, poverty, acculturation, and gastric cancer. *Surgery*. 2013 Sep;154(3):444-52.

Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, Huntsman D, Suriano G, Machado JC, Kiviluoto T, Aaltonen L, Jackson CE, Seruca R, Caldas C. Screening E cadherin in gastric cancer families reveals germ-line mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat* 2002;19:510e17.

Oliveira C, Seruca R, Caldas C. Genetic screening for hereditary diffuse gastric cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3(2): 89-103.

Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, Campos L, Ferreira A, Cirnes L, Alves CC, Veiga I, Fragoso M, Regateiro F, Dias LM, Moreira H, Suriano G, Machado JC, Lopes C, Castedo S, Carneiro F, Seruca R. E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:1897–903

Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, Canedo P, Kaurah P, Mateus R, Ferreira A, Ferreira AC, Oliveira MJ, Figueiredo C, Carneiro F, Keller G, Huntsman D, Machado JC, Seruca R. Genetic Screening for Familial Gastric Cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2004; 2(2) pp. 51-64.

Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, Corso G, Schouten J, Fitzgerald R, Vogelsang H, Keller G, Dwerryhouse S, Grimmer D, Chin SF, Yang HK, Jackson CE, Seruca R, Roviello F, Stupka E, Caldas C, Huntsman D. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*. 2009;18(9):1545.

Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Practice & Research*

Clinical Gastroenterology 23 (2009) 147–157.

Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. E-cadherin alterations in hereditary disorders with emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;116:337-59.

Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherins as modulators of cellular phenotype. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003; 19: 207-235.

Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, Oliveira P, Carvalho J, Ribeiro AS, Caldeira J, Costa AM, Simões-Correia J, Oliveira MJ, Pinheiro H, Pinho SS, Mateus R, Reis CA, Leite M, Fernandes MS, Schmitt F, Carneiro F, Figueiredo C, Oliveira C, Seruca R. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1826(2):297-311.

Pinho SS, Figueiredo J, Cabral J, Carvalho S, Dourado J, Magalhães A, Gärtner F, Mendonça AM, yalsaji T, Gu J, Carneiro F, Seruca R, Taniguchi N, Reis CA. E-cadherin and adherens junctions stability in gastric carcinoma: Functional Implications of glycosyltransferases involving N-glycan branching biosynthesis, N-acetylglucosaminyltransferases III and V. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012.

Polette M, Nawrocki-Raby B, Gilles C, Clavel C, Birembaut P. Tumour invasion and matrix metalloproteinases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004; 49(3): 179-186.

Rodrigues R, Calado AH, Oliveira C, Sousa JP, Pimenta AP. Cancro gástrico familiar. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2009; 8:11-24.

Schuetz JM, Leach S, Kaurah P, et al. Catenin family genes are not commonly mutated in hereditary diffuse gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(12):2272–4.

Slaus NP. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International*. 2003; 3: 1-7.

Stappert J, Kemler R. A short core region of E-cadherin is essential for catenin binding and highly phosphorylated. *Cell Adhes Commun*. 1994; 2: 319-327.

Tucker EL, Pignatelli M. Catenins and their associated proteins in colorectal cancer. *Histology Histopathology*. 2000; 15: 251-260.

Vogelaar IP, Van der Post RS, Bisseling TM, Van Krieken JH, Ligtenberg JL and

Hoogerbrugge N. Familial gastric cancer: detection of a hereditary cause helps to understand its etiology. Vogelaar et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2012, 10:18

Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am. 2013 Jun;42(2):261-84.